

## 抜歯窩の骨形成に及ぼすメバスタチンの効果

著者	松本 重樹
号	29
学位授与番号	308
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/36465">http://hdl.handle.net/10097/36465</a>

氏 名（本籍）： <sup>まつ</sup>松 <sup>もと</sup>本 <sup>しげ</sup>重 <sup>き</sup>樹

学 位 の 種 類： 博 士 （ 歯 学 ） 学 位 記 番 号： 歯 博 第 3 0 8 号

学位授与年月日： 平成16年3月25日 学位授与の要件： 学位規則第4条第1項該当

研究科・専攻： 東北大学大学院歯学研究科(博士課程) 歯科学専攻

学 位 論 文 題 目： 抜歯窩の骨形成に及ぼすメバスタチンの効果

論文審査委員：（主査） 教授 越 後 成 志

教授 篠 田 壽 教授 菊 地 正 嘉

## 論 文 内 容 要 旨

口腔外科領域においては、骨形成の促進を積極的に図ることが必要な多くの症例が存在する。例えば、口腔外科処置の代表的なものに抜歯があるが、義歯装着などへの速やかな移行のために、抜歯窩の早期治癒（骨形成の促進）が望まれる。

近年、高脂血症治療薬として使用されているスタチン類に、BMP 遺伝子の発現を促すことにより骨形成を促進する作用があることが報告され世界的に注目されている。本研究ではスタチン類の1つであるメバスタチンが、抜歯窩の骨形成にどのような効果を及ぼすかについて検討した。

雄性日本家兎（JW）総計27匹を用いた。全ての動物について両側下顎第一臼歯を抜歯し、一侧の抜歯窩には1.75%アテロコラーゲンに100 $\mu$ Mの濃度で溶解したメバスタチンを局所投与し（実験側）、また、他側にはアテロコラーゲンのみを局所投与した（対照側）。動物は3群（各群9匹）に分け1, 2および4週間後に屠殺した。下顎骨を摘出して固定後、軟X線撮影を行い、その画像を解析することにより抜歯窩骨密度（BMD）の測定を行った。次いで、顎骨を脱灰し、パラフィンに包埋した後、抜歯窩の前頭断縦断組織標本を作製した。H-E 染色、酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ（TRAP）染色、アザン染色を施した後、組織学的な検索を行った。

1, 2 および 4 週群の全てにおいて、実験側抜歯窩の BMD は対照側に比べて有意に低く、また、組織標本上で観察した骨量も有意に低下していた。また、実験側抜歯窩では、1, 2 および 4 週の全ての群において、抜歯窩壁面上に出現する破骨細胞数が対照側に比べ有意に増加しており、その形状も対照側に比べて大型のものが多かった。さらに、抜歯窩壁面には骨吸収の亢進に基づくと推測される吸収窩の数の増加や骨面の形状の複雑化が認められた。

骨吸収の亢進を示唆する上記のような所見が認められる一方で、実験側においては骨形成の亢進を示唆する

所見も認められた。即ち、1～2週目にかけて抜歯窩壁面の骨表面や、抜歯窩内部に形成される線維骨の表面には破骨細胞のみならず多数の骨芽細胞の出現が認められた。この骨面上に出現する骨芽細胞の数は、実験側において有意に多く、骨面上に密に配列していることが認められた。

以上の結果、メバスタチンの局所投与は抜歯窩内部の骨形成と骨吸収とともに亢進させ、骨吸収優位の高回転型の骨代謝を引き起こす可能性が示唆された。

## 審 査 結 果 要 旨

近年、高脂血症治療薬として使用されているスタチン類に、BMP 遺伝子の発現を促すことにより骨形成を促進する作用があることが報告され世界的な注目を集めている。しかし、スタチン類の骨代謝に及ぼす影響に関する研究の多くは *in vitro* で行われており、*in vivo* に関する研究は数例にすぎない。本研究は、まだ報告の少ない *in vivo* に関する研究報告という点でも貴重であるが、スタチン類の骨代謝に及ぼす影響を抜歯窩の早期治癒すなわち創傷治癒という観点から観察したという点では初の試みであり、抜歯後の義歯装着などへの速やかな移行など実際の臨床への応用を視野に含めた貴重な研究報告である。

実験は日本家兎27匹を使用し、これらの動物の両側下顎第一臼歯を抜歯し、一方の抜歯窩には 100 $\mu$ M のメバスタチンを、他方には賦形剤のみを局所投与し、1, 2, 4 週間後に屠殺している。抜歯窩の骨密度を測定する目的で下顎骨の軟X線撮影を行った後、抜歯窩前頭断縦断組織標本を作製し、HE 染色、TRAP 染色、アザン染色等を施し、組織学的な検索を行っている。

本論文によるとメバスタチン投与骨では対照骨と比べ、骨密度が低下し、抜歯窩内の骨表面上に骨芽細胞及び破骨細胞の著しい増加が認められ、抜歯窩の既存骨においても対照骨と比べ骨吸収が亢進している像が認められた。これまでに報告されている *in vitro* の研究結果では、スタチン類は骨芽細胞の分化を促進させ破骨細胞の分化を抑制して骨形成を亢進させるといわれ、*in vivo* に関する研究報告からも同様な傾向があるとの報告もあるが、本研究の結果からは、スタチン類は骨芽細胞の分化を促進させると同時に破骨細胞の分化も促進し、骨形成と骨吸収とともに亢進させ、骨吸収優位の高回転型の骨代謝を引き起こす可能性を示唆しており、従来の報告とは一線を画する結果が得られている。

本研究は、従来注目されてきたスタチン類の骨形成系への作用だけでなく、ほとんど研究報告のないスタチン類の骨吸収系への作用にも目を向けた貴重な研究報告となっており、きわめて有用な情報を提供するものとして評価される。

よって、本論文は博士（歯学）の学位授与に値するものとして認める。